



(11) (A) No **1 191 837**

(45) ÉMIS: 850813

(52) CLASSE 260-1.5  
RENVOI CL. 260-235.83;  
260-237.3; 260-271

<sup>4</sup>  
(51) INT. CL. C07F 9/22, 9/65

(19) (CA) **BREVET CANADIEN** (12)

(54) Procédé de préparation de nouveaux agents  
carcinostatiques et médicaments ainsi obtenus

(72) Nowicky, Wassili,  
Autriche

(21) DEMANDE No 297,966

(22) DÉPOSÉE: 780301

REVENDICATIONS 6 - AUCUN DESSIN

La présente invention concerne un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques.

Les nouveaux composés selon l'invention peuvent également être utilisés comme mutagènes et, enfin, comme agents de lutte  
5 contre les parasites.

Les dérivés d'acide thiophosphoriques de certains alcaloïdes sous forme des bases libres sont déjà connus. A titre d'exemples de ces dérivés connus, on peut citer le thiophosphorodii-  
(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide, le thiophosphoro-tri-  
10 (N-sanguinarinol)-éthylamide, ainsi que les thiophosphoramides dérivés des alcaloïdes totaux des systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chélidoïne.

Tous ces composés possèdent une activité cytostatique; ils ont cependant l'inconvénient de n'être que très difficilement  
15 solubles dans l'eau et qu'ils doivent donc être dissous dans des solvants organiques pour l'utilisation pharmacologique. On peut citer comme particulièrement approprié pour leur dissolution un mélange solvant de 1,5 partie d'eau, 1,5 partie de polyéthylèneglycol de poids moléculaire 400 et 2 parties de diméthylsulfoxyde.

Outre le fait que l'utilisation de l'eau comme solvant, en particulier pour la préparation de solutions injectables, doit toujours être préférée à l'utilisation de solvants organiques pour la même application, on a constaté récemment que le diméthylsulfoxyde, en particulier, n'est pas approprié pour l'utilisation à  
20 des fins pharmaceutiques, car il développe des activités toxiques. Il est apparu de façon surprenante que l'on peut facilement transformer les substances actives précitées en une forme soluble dans l'eau sans qu'elles perdent leur activité cytostatique ou qu'il se produise des actions secondaires indésirables, lorsqu'on les trans-  
25 forme en leurs sels d'acides compatibles pour l'utilisation pharmaceutique.

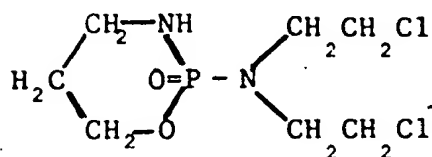
La demanderesse a en outre découvert que pratiquement tous les alcaloïdes se combinent avec les agents carcinostatiques habituels, par exemple agents alkylants, antimétabolites, etc., pour  
35 donner des substances définies qui présentent une activité théra-

peutique plus élevée et une toxicité notablement plus faible que les substances de départ.

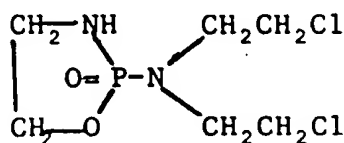
L'invention a donc pour objet un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir lui-même une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, de préférence du groupe des agents alkylants, antimétabolites et antibiotiques, ainsi que d'autres substances organiques azotées, et on transforme éventuellement le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie, à l'exception du thiophosphorotri-(N-sanguinarinol)-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-herbérinol-éthylamide base ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylènthiophosphoroamides bases des alcaloïdes à systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chélidoïne.

Comme composants alcaloïdes particulièrement appropriés, on peut citer les suivants: coptisine, stylopine, berbérine, protopine, allokryptopine, spartéine, corysamine, chélidimérine, oxysanguinarine, sanguinarine, dihydroxysanguinarine, chélidonine, homochélidonine, méthoxychélidonine, chélérythrine, chélilutine, vinblastine, colchicine, cholchicéine, désacétyl-N-méthyl-colchicine.

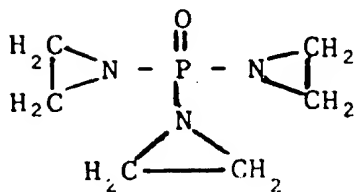
On peut citer en particulier comme agents carcinostatiques pour la réaction selon l'invention les composés suivants:



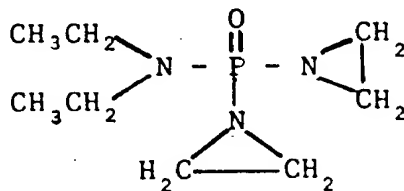
(XXXIX)



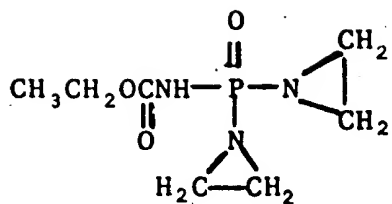
(XL)



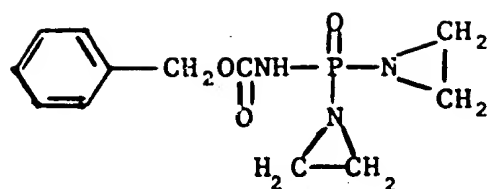
(LIV)



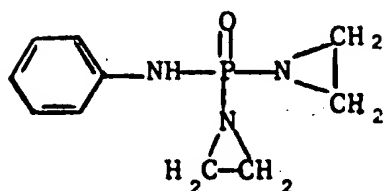
(LV)



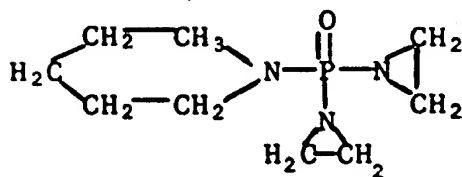
(LVI)



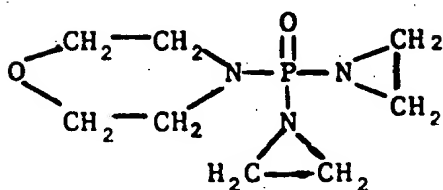
(LVII)



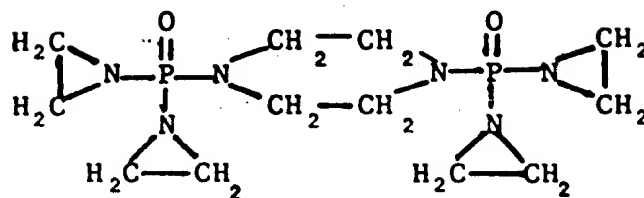
(LVIII)



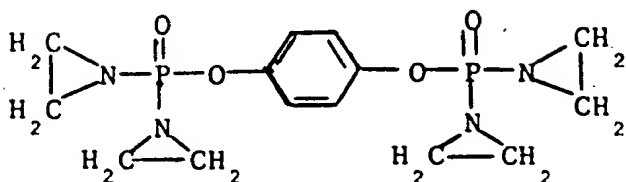
(LIX)



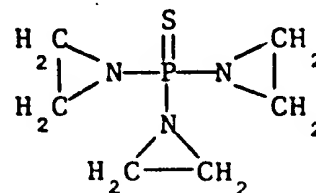
(LX)



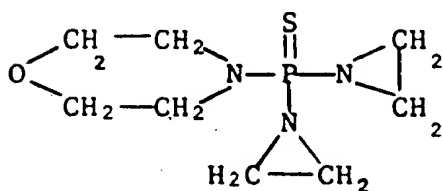
(LXI)



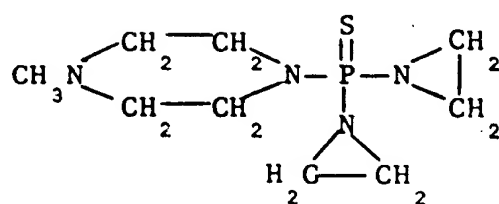
(LXII)



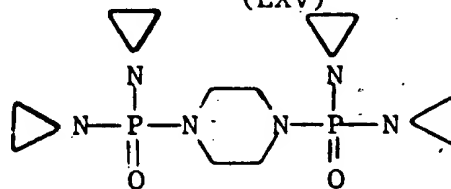
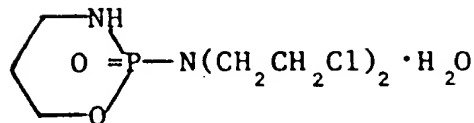
(LXIII)

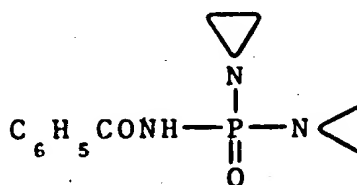
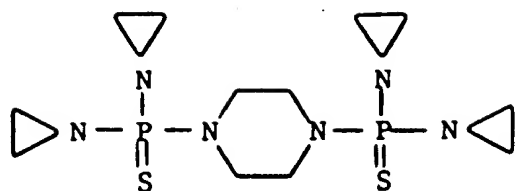


(LXIV)

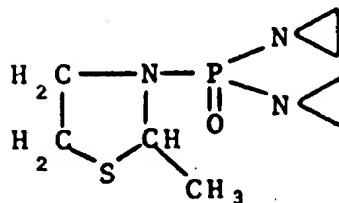
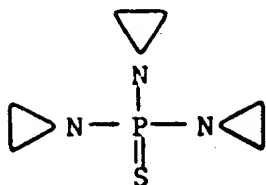


(LXV)



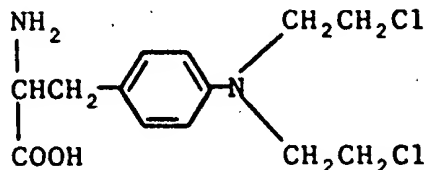
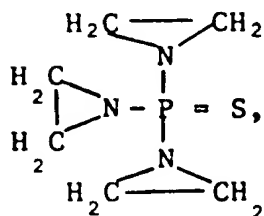


5



10 tris( $\beta$ -chloroethyl)amine, cyclophosphamides, triamcichone, chloram-  
bucil, busulfan,

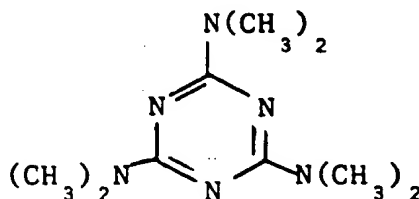
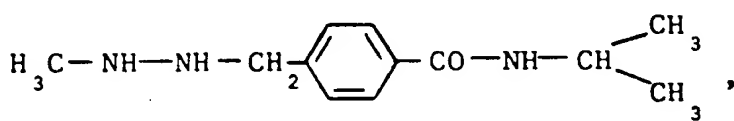
15



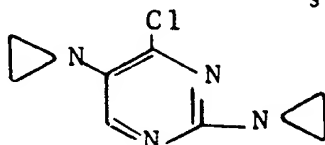
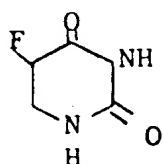
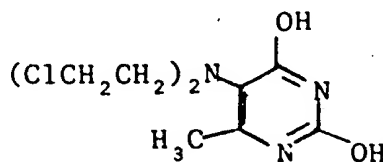
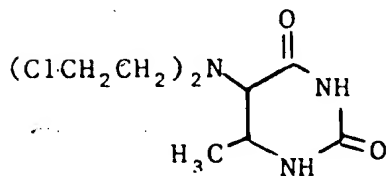
20

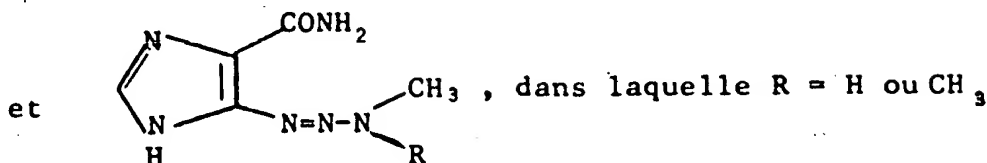
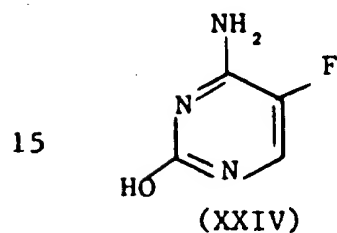
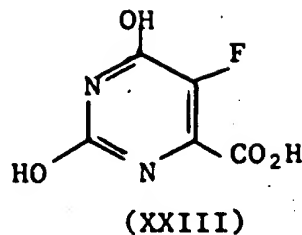
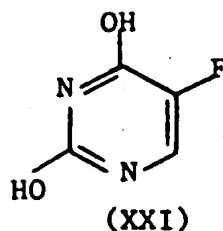
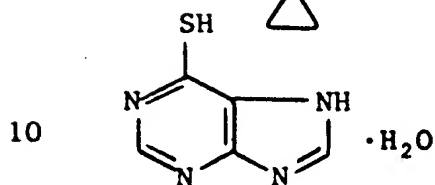
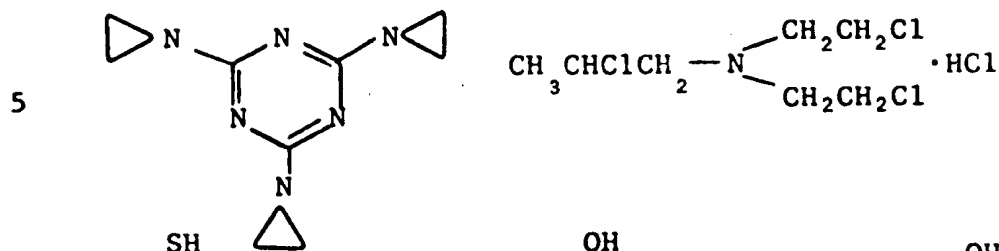
nitomine, mannitol-tris(-chloroethyl)amine, améthoptérine, 6-mer-  
captopurine, 5-fluorouracile, cytosine-arabinoside, vincalcoblastine,  
vincristine, podophylline, actinomycine C, actinomycine D, mithramycine,  
mitomycine, adriamycine, bléomycine, asparaginase, ibenzméthycine,

25

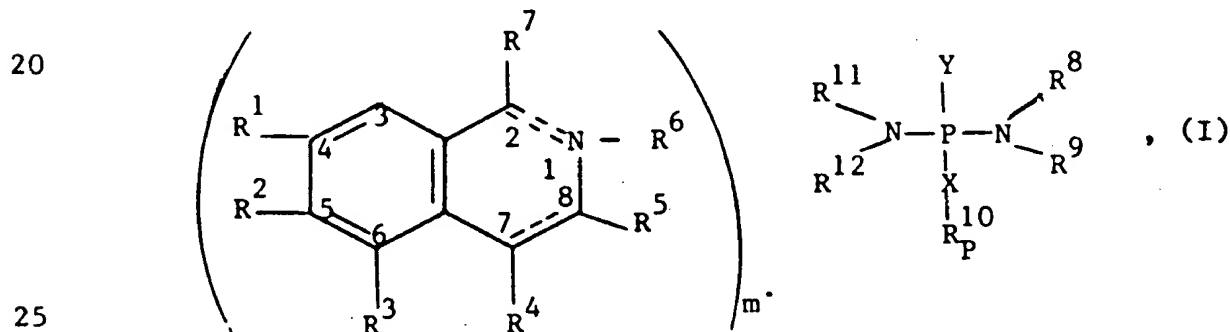


30





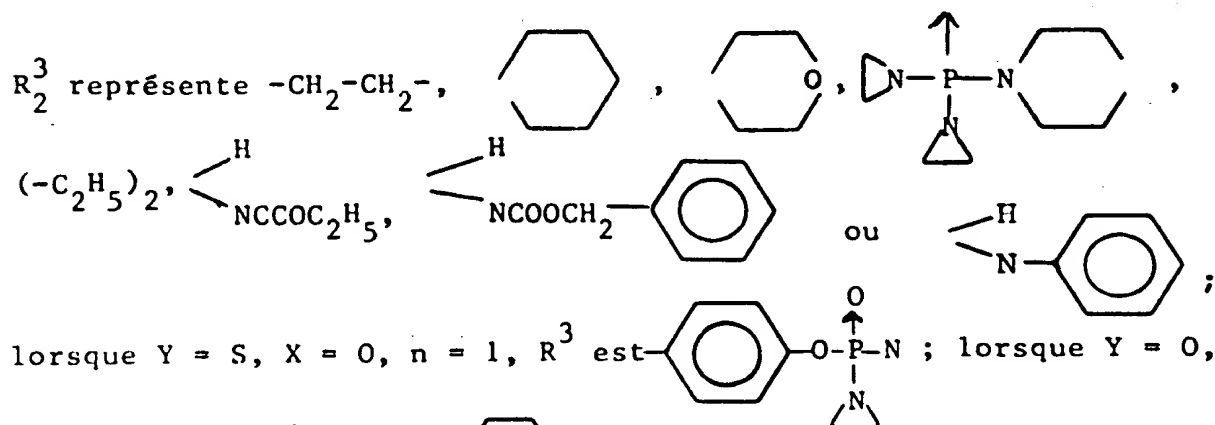
L'invention concerne également un procédé pour la préparation de nouveaux dérivés phosphorés d'alcaloïdes de formule générale:



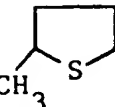
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, ou bien  $R^1$  et  $R^2$  ou  $R^2$  et  $R^3$  pris ensemble représentent également un groupe méthylènedioxy;  $R^4$  et  $R^5$ , pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, forment un groupe benzo ou naphto, éventuellement totalement ou partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylènedioxy;  $R^7$  représente H ou O, ou bien le même système cyclique lié par une chaîne

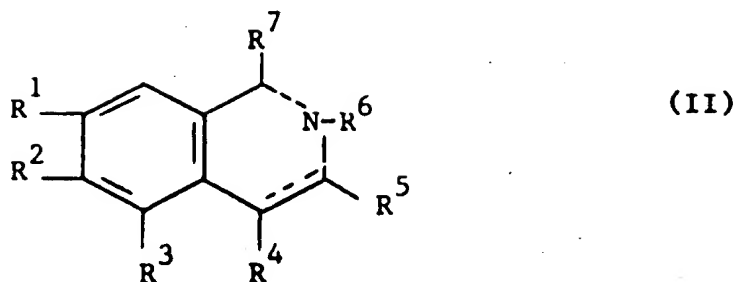
30

-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-; R<sup>6</sup> est un groupe CH<sub>3</sub> et les liaisons 1, 2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles; ou bien R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un noyau pyrido ou quinolo, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut être substitué à son tour par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylènedioxy, la liaison C-N en position 1,2 pouvant être absente et R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représenter des atomes d'hydrogène; R<sup>8</sup> + R<sup>9</sup> et R<sup>11</sup> + R<sup>12</sup> représentent un reste -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- et, lorsque Y = S, X = N et p = 2, R<sub>2</sub><sup>3</sup> représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; lorsque Y = S, X = N, n = 2,

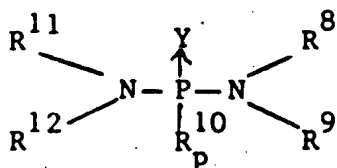


X = N, n = 1, R<sup>3</sup> est -CO-; lorsque Y = O, X = N, n = 2,

R<sub>2</sub><sup>3</sup> est ; et, lorsque Y = O, X = O, n = 1, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> représentent chacun un groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl, R<sup>11</sup> est l'hydrogène et R<sup>10</sup> + R<sup>12</sup> représentent un groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, lorsque Y = S, X = N, p̄ = 1, R<sup>3</sup> est un groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- à l'exception du thiophosphoro-tri-(N-sangurinarinol)-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-berbérol-éthylamide base et des dérivés N,N',N''-triéthylènthiophosphoramido bases des alcaloïdes à systèmes condensés isoquinoléine du grand chélidoïne, mais aussi de leur sels avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, ledit procédé étant caractérisé en ce que lorsqu'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale:



dans laquelle les substituants  $R^1$  à  $R^7$  sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels, avec un composé de formule générale:



dans laquelle X, Y, p et les substituants  $R^8$  à  $R^{12}$  sont tels que définis ci-dessus, et éventuellement, on transforme le produit de réaction en son sel.

La salification peut être effectuée avec pratiquement n'importe quel acide non toxique pour l'usage pharmaceutique qui est lui-même bien soluble dans l'eau et donne des sels suffisamment solubles dans l'eau; pour des raisons économiques, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique, avec formation des chlorhydrates correspondants.

Les nouveaux sels de thiophosphoramides d'alcaloïdes obtenus selon l'invention ne se distinguent pas des bases correspondantes par leur activité cytostatique et, par conséquent, pharmacologique; on peut cependant les doser plus facilement et de manière plus exacte en raison de leur solubilité dans l'eau bien meilleure et l'on n'observe aucun des effets secondaires gênants attribuables aux solvants organiques nécessairement utilisés jusqu'à présent.

Parmi les sels d'alcaloïdes de formule (II), on peut également citer les sels, en particulier le chlorhydrate, de la berbérine, de la sanguinarine, et enfin les sels des alcaloïdes du grand chélidoïne.

On met en oeuvre le procédé selon l'invention par réaction des sels d'alcaloïdes avec l'agent cytostatique, avantageusement à température élevée dans un solvant ou mélange solvant; mais on peut



aussi faire réagir d'abord l'alcaloïde base avec le thiophosphoramide, le produit de réaction pouvant ensuite être transformé en sel. La réaction du composé de l'alcaloïde avec le cytotatique avec  
5 l'acide désiré s'effectue avantageusement dans un solvant organique; après salification, le sel correspondant précipite, ou bien on peut l'extraire dans la solution aqueuse par agitation avec de l'eau ou un acide aqueux dans la solution aqueuse.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-  
fois en limiter la portée.

10 EXEMPLE 1

On dissout 160 mg (0,453 millimole) de chélidonine ou  
2-méthyl-3'-hydroxy-7,8,6',7'-bis-méthylènedioxy-1,2,3,4,3',4'-  
hexahydro-(naphto-1',2',3,4-isoquinoléine) (F. 135°C) et 120 mg  
(0,534 millimole) de thiophosphoramide dans 65 ml de benzène et on  
15 fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un ré-  
frigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon  
actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le  
résidu séché pour éliminer les produits de départ non transformés.  
On obtient 500 mg de thiophosphoro-tri-(N-chélidoninol)-éthylamide  
20 sous forme d'une substance cristalline jaune. Rendement 17,86 %  
en poids (par rapport à la théorie); F. 121-123°C.

(3 moles de chélidonine + 1 mole de thiophosphoramide)

Analyse élémentaire:

Calculé pour  $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS$  : C 60,82 H 5,79 N 6,44 P 2,37 S 2,45 %

25 Trouvé: C 61,14, 61,32 H 5,76, 5,77 N 5,94, 5,83 S 2,39, 1,89 %

P 2,40, 2,29 %  
EXEMPLE 2

On dissout 950 mg (2,6 millimoles) de chélérythrine et  
120 mg (0,634 millimole) de thiophosphoramide dans 50 ml de chloro-  
forme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni  
30 d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le char-  
bon actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther  
le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas  
réagi. On obtient 300 mg de thiophosphoro-tri-(N-chélérythrinol)-  
éthylamide sous forme d'un solide brun. Rendement 28,04 % en poids  
35 de la théorie)

3 moles de chélérythrine + 1 mole de thiophosphoramide

Analyse élémentaire:

Calculé pour  $C_{69}H_{69}N_6O_{15}PS$  : C 64,48, H 5,40, N 6,54, P 2,41, S 2,49 %  
 Trouvé : C 64,92, 65,17 H 5,37, 5,35 N 6,22, 5,69 P 2,37, 2,49 %  
 S 2,35, 2,10 %

F. 65-75°C

Trouvé après recristallisation dans l'éther : C 62,69 H 5,37  
 N 6,55; F. 75-79°C (3.1).

EXEMPLE 3

On fait bouillir pendant 2 h 50 mg (0,15 millimole) de  
 coptisine et 90 mg (0,48 millimole) de thiophosphoramide dans 70 ml  
 de dioxanne anhydre dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.  
 On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le  
 solvant sous 10 mmHg. On lave à l'éther et au chloroforme le résidu  
 séché et on obtient 27 mg de thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-  
 berbérinoléthylamide sous forme d'une substance cristalline jaune  
 blanchâtre. Rendement 22,5 % de la théorie.

Analyse élémentaire:

Calculé pour  $C_{25}H_{27}N_6O_5PS$  : C 57,02 H 5,16 N 10,64 P 5,88 S 6,08 %  
 Trouvé: C 56,98 H 5,11 N 10,37 P 5,64 S 6,00 %

EXEMPLE 4

On fait bouillir pendant 2 h 300 mg (0,709 millimole) de  
 L-spartéine et 105 mg (0,555 millimole) de thiophosphoramide dans 21  
 ml de benzène dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On  
 élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché  
 pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient  
 20 mg d'une résine jaune. Rendement 4,94% en poids de la théorie.

1 mole de L-spartéine + 2 moles de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 40,89 H 6,51 N 9,99 S 9,66 %

EXEMPLE 5

On fait bouillir pendant 2 h 300 mg (0,709 millimole) de  
 L-spartéine et 500 mg (1,791 millimole) de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-  
 N',O-propylène phosphorodiamidate dans 65 ml de chloroforme dans un  
 ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu  
 par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneuse-

ment à l'éther le résidu séché, pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 280 mg d'un solide blanc. Rendement 35 % en poids de la théorie.

1 mole de L-spartéine + 2 moles de N,N-bis-(2-chloro-éthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 38,29, 38,24 H 7,01, 7,01 N 8,76, 8,74 P 8,41, 8,52 %

Produit soluble dans le méthanol, F. 37°C.

#### EXEMPLE 6

10 On dissout 1 g d'alcaloïdes totaux de Chélidonium maius (poids moléculaire moyen 353,67) et 1 g de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate dans 50 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore par le charbon actif le produit obtenu et on  
15 élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les produits de départ n'ayant pas réagi. On obtient 300 mg de produit final solide brun clair. Rendement 15 % en poids; F. 60-65°C, 156-160°C.

(1-) 1 mole d'alcaloïdes totaux de Chelidonium maius  
20 + 1 mole de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylène-phosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé : N 6,64 P 4,89 Cl 11,20 %

Trouvé : C 48,70, 48,46 ; H 5,34, 5,38 ; N 5,71, 5,74 ; P 3,95,

25 Cl 19,06 %

#### EXEMPLE 7

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 2500 mg (7,15 millimoles) de sanguinarine (F. 267°C) et 3230 mg (11,57 millimoles) de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate.  
30

On obtient 1090 mg de produit final solide brun.

Rendement 33,74 % en poids : F. 274-276°C.

(1-1) 1 mole de sanguinarine + 1 mole de N,N-bis-(2-chloro-éthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate

35 Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{27}H_{32}N_3O_3PCl_2$  : C 51,60 H 5,13 N 6,69 P 4,93 Cl 11,29%  
Trouvé : C 50,1, 50,3 H 5,10, 5,12 N 6,51, 6,47 P 4,81, 4,72 %  
Cl 14,2, 13,8 %

#### EXEMPLE 8

5 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 2580 mg (7,30 millimoles) de chélidonine et 1550 mg (5,55 millimoles) de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate.

On obtient 2300 mg de produit final cristallin jaunâtre.

Rendement : 55,69 % en poids ; F. 270-274°C.

10 (1-1) 1 mole de chélidonine + 1 mole de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{67}H_{74}N_5O_{18}PCl_2$  : C 49,85 H 5,88 N 6,45 P 4,76 Cl 10,90%

Trouvé : C 50,72, 50,21 H 5,31, 5,24 N 5,41, 5,37 P 3,81, 3,67 %

15 Cl 7,20, 7,35 %

#### EXEMPLE 9

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 500 mg (1,415 millimole) de protopine et 491,66 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate.

20 On obtient 610 mg de produit final cristallin jaunâtre.

Rendement 61,513 % ; F. 239-240°C.

(2-1) 2 moles de protopine + 1 mole de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

25 Calculé pour  $C_{47}H_{55}N_4O_{13}PCl_2$  : C 55,24 H 5,81 N 5,48 P 3,03 Cl 6,93%

Trouvé : C 56,14, 55,89 H 5,25, 5,22 N 4,85, 4,69 P 2,98, 2,95 %

Cl 9,10, 8,21 %

#### EXEMPLE 10

30 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 650 mg (1,779 millimole) de chélérythrine et 491,6 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate.

On obtient 520 mg d'un solide brun. Rendement 45,547 % en poids ; F. 185-190°C.

35 (1-1) 1 mole de chélérythrine + 1 mole de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylène phosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{28}H_{36}N_3O_3PCl_2$  : C 52,18 H 5,63 N 6,51 P 4,80 Cl 11,02%  
Trouvé : C 50,98, 51,67 H 5,24, 5,31 N 6,06, 6,22 P 4,95 Cl 13,10%

EXEMPLE 11

5 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 700 mg (1,895 millimole) d'allokryptopine et 566,6 mg (2,03 millimoles) de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate.

On obtient 650 mg de produit final cristallin jaunâtre.

10 Rendement 51,31 % en poids ; F. 155-160°C.

(2-1) 2 moles d'allokryptopine + 1 mole de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{49}H_{63}N_4O_{13}PCl_2$  : C 57,81 H 6,23 N 5,50 P 3,04 Cl 6,96%  
15 Trouvé : C 58,25, 54,84 H 6,27, 6,16 N 5,40, 5,62 P 2,53, 2,51%  
Cl 7,41, 5,26 %

EXEMPLE 12

On fait réagir 50 mg (0,156 millimole) de coptisine et 150 mg (0,537 millimole) de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate.  
20

On obtient 23 mg d'un produit final cristallin blanc.

Rendement 11,5 % en poids.

(2-1) 2 moles de coptisine + 1 mole de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate

25 Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{45}H_{75}N_4PCl_2O_{11}$  : C 58,76 H 4,93 N 6,09 P 3,36 Cl 7,70%  
Trouvé : C 58,52 H 4,79 N 6,00 P 3,11 Cl 7,98%

EXEMPLE 13

On dissout 70 mg (0,175 millimole) de colchicine et 45 mg (0,237 millimole) de thiophosphoramide dans 20 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 5,2 mg de thiophosphoro-bis-(éthylèneimido)-N-colchicinoléthylamide sous forme d'un solide jaunâtre.  
35

(1-1) 1 mole de colchicine + 1 mole de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{28}H_{37}N_4O_6PS$  : C 57,13 H 6,33 N 9,51 P 5,26 S 5,44 %

Trouvé : C 57,23, 57,14 H 6,38, 6,31 N 9,59, 9,48 P 6,00, 5,70 %

S 6,01, 5,69 %

#### EXEMPLE 14

On dissout 60 mg (0,15 millimole) de colchicine et 150 mg (0,54 millimole) de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate dans 25 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 90 mg d'un produit final cristallin blanc. Rendement 42,86 % en poids ; fraction soluble dans l'éther ; F. 39-41°C.

(1-1) mole de colchicine + 1 mole de N,N-bis-( $\beta$ -chloroéthyl)-N',O-propylèneposphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{29}H_{42}N_3PCl_2O_9$  : C 51,32 H 6,23 N 6,19 P 4,59 Cl 10,44%

Trouvé : C 51,10 H 6,20 N 6,14 P 4,09 Cl 11,36%

#### EXEMPLE 15

On dissout 400 mg de sulfate de L-spartéine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther et par le chloroforme.

On obtient 1300 mg d'un produit final cristallin blanc. Rendement 93% en poids de la théorie; F.  $\sim$  240°C (décomposition). Le spectre IR est représenté dans les figures 1 (2,5-8,0  $\mu$ ) et 2(5,0-16,0  $\mu$ ) du dessin annexé.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 19,85 H 4,34 N 11,43 %

Fraction soluble dans  $CHCl_3$

Fraction soluble dans  $CHCl_3$   
et dans  $H_2O$

C 55,04

69,71

H 8,15

9,85

N 11,72

10,86

F. 275°C

EXEMPLE 16

On fait réagir 700 mg d'alcaloïdes totaux (poids moléculaire 353,67) de Chélidonium maius et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

- 5 On obtient 190 mg d'un produit final cristallin brun doré.  
Rendement 20 % en pods de la théorie.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 29,24 H 2,51 N 12,87 %

F. 185-220°C.

10 EXEMPLE 17

On fait réagir 700 mg de chlorhydrate de chélidomine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-amino-méthane.

On obtient 250 mg d'un produit final cristallin jaunâtre.

- 15 Rendement 26,3 % de la théorie)

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 37,99 H 3,31 N 8,01 %

Fraction soluble dans  $\text{CHCl}_3$  : C 56,04 H 4,78 N 3,18 %

F. 118-119°C.

20 EXEMPLE 18

On fait réagir 500 mg de protopine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 480 mg d'un produit final cristallin blanc.

Rendement 64 % en poids de la théorie.

- 25 Analyse élémentaire :

Trouvé : C 35,57 H 2,88 N 11,04 %

Soluble dans  $\text{CHCl}_3$  : C 59,11 H 4,98 N 4,38 %

F. 195-197°C.

EXEMPLE 19

- 30 On fait réagir 100 mg de désacétyl-N-méthylcolchicine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 340 mg d'un produit final cristallin rose.

Rendement: 97 % en poids de la théorie.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 21,25 H 2,02 N 11,60 %  
F. 275°C.

EXEMPLE 20

5 On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1650 mg de chlorhydrate de sanguinarine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On évapore le mélange de réaction et on lave soigneusement le résidu  
10 séché à l'éther et au chloroforme.

On obtient 850 mg d'un produit cristallin gris que l'on traite par l'eau. On obtient :

A) par évaporation de la solution chloroformique, un composé donnant l'analyse suivante :

15 C 62,77 H 4,48 N 3,58 % - F. 107°C.

B) par évaporation de la solution aqueuse un composé donnant l'analyse suivante :

C 32,64 H 5,58 N 13,4 % - F. 135°C, 230°C.

C) un résidu insoluble dans le chloroforme et dans l'eau  
20 donnant l'analyse suivante :

C 36,23 H 5,33 N 11,33 %

EXEMPLE 21

On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1750 mg de chélérythrine dans  
25 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché à l'éther et au chloroforme.

On obtient 1400 mg d'un produit cristallin foncé, que l'on traite par l'eau. On obtient les fractions suivantes :

30 A) produit soluble dans le chloroforme :

Analyse élémentaire:

trouvé : C 67,1 H 4,74 N 4,02 % F. 180°C.

B) produit soluble dans l'eau :

Analyse élémentaire :

35 trouvé: C 37,41 H 6,54 N 14,83 %



## EXEMPLE 22

On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1800 mg de chlorhydrate de berbérine dans 35 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther et le chloroforme puis par l'eau.

On obtient les fractions suivantes :

A) produit soluble dans l'eau :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 36,77 H 6,68 N 10,78 % F. 116-118°C.

B) produit insoluble:

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,81 H 4,87 N 3,16 % F. 198-200°C

C) produit soluble dans le chloroforme et dans l'eau :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 36,03 H 6,48 N 11,85 %

D) produit soluble seulement dans le chloroforme :

Analyse élémentaire :

trouvé: C 48,53 H 7,7 N 7,4 % F. 125-127°C

## EXEMPLES 23 à 33

Dans ces exemples, on procède comme décrit plus haut ; on indique dans ce qui suit les réactifs et le solvant. Les proportions concernent les rapports dans lesquels les composés ont réagi, d'après l'analyse élémentaire.

### 23

190 mg d'aconitine et 45 mg de triéthylèthiophosphoramide ("Thiotepa") dans 20 ml de chloroforme.

2:1 cristaux blancs, F. 197-200°C

Analyse élémentaire:

trouvé : C 60,30 H 7,22 N 4,38 P 2,09 S 2,16%

1:1 cristaux jaunes, F. 210-211°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 57,54 H 7,12 N 6,71 P 3,6 S 3,73 %

aiguilles, F. 190-192°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 54,83 H 6,98 N 8,74 %

24

5 130 mg de brucine et 45 mg de Thiotepa dans 11 ml de chloroforme.

3:1 F 245-246°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 47,98 H 6,57 N 9,08 P 2,2 S 2,23 %

cristaux blancs, F. 231-233°C

10 Analyse élémentaire :

trouvé : C 50,17 H 5,54 N 8,44 P 2,85 %

cristaux incolores, F. 240-243°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 48,22 H 5,33 N 7,91 P 3,25 %

15 25

150 mg de cinchonine et 45 mg de Thiotepa dans 12 ml de chloroforme.

F. 240-258°C

Analyse élémentaire :

20 trouvé : c 55,01 H 6,85 N 16,28 P 9,03 S 9,47

F. 45-46°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 45,73 H 6,64 N 19,21 P 12,73 %

26

25 320 mg de narcotine et 45 mg de Thiotepa dans 10 ml de chloroforme.

1:1 F. 225-226°C

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 55,34 H 5,69 N 9,52 P 4,98 S 5,29 %

30 27

180 mg de vératrine et 45 mg de Thiotepa dans 9 ml de chloroforme.

1:1 F. 116-120°C

Analyse élémentaire :

35 trouvé : C 57,02 H 7,91 N 6,98 P 3,8 S 4,0 %

F. 108-120°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 56,72 H 7,50 N 5,79 P 3,25 %

F. 104-106°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,40 H 6,82 N 5,41 P 2,65 %

28

200 mg de chlorhydrate de pilocarpine et 50 mg de methotrexate de Na, ou N-{p-[(2,4-diamino-6-ptéridinyl)-méthyl]-méthylamino benzoyl}-glutamate, dans 7,5 ml d'eau. Réaction à la température ambiante.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,61 H 6,76 N 12,28 % ; F. 175-180°C,

C 52,22 H 6,70 N 12,22 % ; F. 147-157°C, soluble dans le chloroforme,

C 48,72 H 6,41 N 10,49 % ; F. 189-197°C, soluble dans l'eau,

C 50,77 H 6,24 N 10,56 % ; F. 147-167°C, soluble dans l'éther.

29

700 mg de curine et 500 mg d'Endoxan dans 15 ml de chloroforme.

1:2 Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,06 H 6,20 N 7,06 P 5,3 Cl 11,67 % ; F. 268-270°C

30

360 mg de narcotine et 500 mg d'Endoxan dans 30 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 47,50 H 5,67 N 6,86 P 5,96 Cl 14,51 % ; F. 143°C soluble dans le chloroforme

trouvé : C 46,02 H 5,52 N 7,14 P 6,11 Cl 16,02 % ; F. 78°C, soluble dans l'éther.

31

100 mg de chlorhydrate de chélidonine et 50 mg de méthotrexate dans 7 ml d'eau. On fait bouillir pendant 3 h et on sépare le précipité par filtration.

Analyse élémentaire :

trouvé : c 59,86 H 5,16 N 5,13 % ; F. 260-265°C.

32

60 mg de protopine et 45 mg de Thiotepa dans 12 ml de chloroforme. Rendement 36 mg = 34,3 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

5 trouvé : C 44,72 H 6,30 N 17,77 P 14,04 S 12,71 ; F. 45-47°C

33

50 mg d'allotryptopine et 45 mg de Thiotepa dans 9 ml de chloroforme. Rendement 32 mg = 33,7 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

10 trouvé : C 45,22 H 6,36 N 17,42 % ; F. 85-86°C,

C 57,11 H 6,28 N 10,69 % ; F. 115-118°C, aiguilles.

EXEMPLE 34

15 On dissout 80 mg (0,22 millimole) de chélidonine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum, ou 1,4-bis-[N,N-(diéthylène)-phosphoramido]-pipérazine, dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on lave soigneusement le résidu par l'éther pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

20 On obtient 30 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{92}H_{108}N_{10}P_2O_{26}$  : C 60,32 H 5,94 N 7,64 P 3,38 %

Trouvé : C 61,11 H 5,92 N 7,18 P 3,29 %

EXEMPLE 35

25 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 avec 80 mg (0,22 millimoles de chélérythrine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 32 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{96}H_{100}N_{10}P_2O_{22}$  : C 63,78 H 5,57 N 7,74 P 3,42 %

30 Trouvé : C 62,15 H 5,12 N 7,08 P 3,02 %

EXEMPLE 36

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 34 avec 80 mg (0,23 millimole) de sanguinarine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 36 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{92}H_{84}N_{10}P_2O_{22}$  : C 63,37 H 4,85 N 8,03 P 3,55 %

Trouvé : C 63,34 H 4,81 N 8,10 P 3,21 %

EXEMPLE 37

- 5 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 34 avec 120 mg (0,34 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chélidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 27 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

10 Calculé : N 69,33 P 30,66 %

Trouvé : N 67,03 P 28,92 %

EXEMPLE 38

- 15 On dissout 120 mg (0,32 millimole) de chélidonine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 36 mg de produit final.

- 20 Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{24}$  : C 59,28 H 5,84 N 7,51 P 3,32 S 3,44 %

Trouvé : C 59,02 H 5,79 N 7,27 P 3,03 S 3,01 %

EXEMPLE 39

- 25 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 120 mg (0,33 millimole) de chélérythrine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum. On obtient 49 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{96}H_{100}N_{10}P_2S_2O_{20}$  : C 62,66 H 5,47 N 7,61 P 3,36 S 3,48 %

Trouvé : C 61,87 H 5,12 N 7,36 P 3,04 S 3,17 %

- 30 EXEMPLE 40

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 120 mg (0,34 millimole) de sanguinarine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum. On obtient 31 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

35 Calculé pour  $C_{92}H_{84}N_{10}P_2S_2O_{20}$  : C 62,22 H 4,76 N 7,88 P 3,48 S 3,61 %

Trouvé : C 62,02 H 4,71 N 7,80 P 3,37 S 3,52 %

EXEMPLE 41

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 160 mg (0,45 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chelidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 70 mg de Thiodipinum. On obtient 25 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 52,62 P 23,27 S 24,09 %

Trouvé : N 50,16 P 20,97 S 21,99 %

EXEMPLE 42

On dissout 120 mg (0,32 millimole) de chélidonine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

On obtient 37 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{51}H_{56}N_5PO_{13}$  : C 62,63 H 5,77 N 7,16 P 3,16 %

Trouvé : C 62,12 H 5,69 N 6,98 P 2,97 %

EXEMPLE 43

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 120 mg (0,33 mole) de chélérythrine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum.

On obtient 42 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$  : C 65,89 H 5,42 N 7,24 P 3,20 %

Trouvé : C 64,71 H 5,09 N 6,92 P 2,96 %

EXEMPLE 44

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 120 mg (0,34 millimole) de sanguinarine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum.

On obtient 49 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{51}H_{74}N_5PO_{11}$  : C 63,53 H 7,73 N 7,26 P 3,21 %

Trouvé : C 62,17 H 7,07 N 7,01 P 2,99 %

EXEMPLE 45

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 170 mg (0,48 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chélidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum.

On obtient 21 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 69,33 % P 30,66 %

Trouvé : N 67,49 % P 28,87 %

EXEMPLE 46

On dissout 40 mg (0,107 millimole) de chélidonine et 20 mg (0,086 millimole) de triamciquone (1,2,4-triaziridinobenzoquinone) dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

On obtient 18 mg de produit final.

Analyse élémentaire:

Calculé pour  $C_{72}H_{76}N_6O_{20}$  : C 64,27 % H 5,69 % N 6,24 %

Trouvé : C 64,20 % H 5,65 % N 6,10 %

On peut aussi effectuer la réaction avec d'autres solvants, par exemple le benzène.

EXEMPLE 47

On effectue la réaction comme à l'exemple 15 avec 40 mg (0,114 millimole) de chélérythrine et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 16 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{75}H_{70}N_6O_{17}$  : C = 67,86 % ; H = 5,31 % ; N = 6,33 %

Trouvé : C = 67,12 % ; H = 5,12 % ; N = 5,98 %

EXEMPLE 48

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 15 avec 40 mg (0,114 millimole) de sanguinarine et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 17 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{72}H_{58}N_6O_{17}$  : C = 67,59 % ; H = 4,56 % ; N = 6,56 %

Trouvé : C = 67,10 % ; H = 4,49 % ; N = 5,47 %

#### EXEMPLE 49

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 35 avec 40 mg (0,113 millimole) d'alcaloïdes totaux de grand chéllidoine (poids moléculaire moyen : 353) et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 18 mg de produit final.

Analyse élémentaire : N (%)

Calculé : 6,51

Trouvé : 6,12

#### EXEMPLE 50

150 mg de narcéine  $C_{23}H_{27}NO_8$

35 mg de Thiotepa  $C_6H_{12}N_3PS$

12 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

Calculé pour 3 moles de  $C_{23}H_{27}NO_8, 3 H_2O + 1$  mole de  $C_6H_{12}N_3PS =$

$C_{75}H_{111}N_6O_{33}PS$

C = 53,37 % ; H = 6,62 % ; N = 4,97 % ; P = 1,83 % ; S = 1,89 %

Trouvé : C = 53,7 % ; H = 5,70 % ; N = 4,00 % ; P = 2,35 % ; S = 2,7 %

C = 53,31 % ; H = 6,60 % ; N = 4,81 % ; P = 1,57 %

C = 57,39 % ; H = 4,88 % ; N = 3,38 % ; P = 3,49 %

#### EXEMPLE 51

250 mg de pilocarpine  $C_{11}H_{16}N_2O_2$

45 mg de Thiotepa  $C_6H_{12}N_3PS$

10 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

Calculé pour 3 moles de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 + 1$  mole de  $C_6H_{12}N_3PS = C_{39}N_{60}O_{36}PS :$

C = 57,55 % ; H = 7,43 % ; N = 15,48 % ; P = 3,80 % ; S = 3,93 %

Trouvé : C = 57,48 % ; H = 7,39 % ; N = 15,12 % ; P = 3,74 % ; S = 3,5 %

C = 55,86 % ; H = 7,50 % ; N = 13,35 % ; P = 1,54 %

#### EXEMPLE 52

180 mg de bromhydrate de scopolamine  $C_{17}H_{22}BrNO_4$

45 mg de Thiotepa  $C_6H_{12}N_3PS$

12 ml de chloroforme.



Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 37,26 % ; H = 5,05 % ; N = 5,81 % ; P = 3,15 %

EXEMPLE 53

9 mg (0,036 millimole) d'ellipticine

5 15 mg (0,079 millimole) de Thiotepa

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 ;  
on utilise le chloroforme comme solvant organique.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 70,21 % ; H = 5,67% ; N = 13,64 %

10 EXEMPLE 54

7 mg (0,021 millimole) de stylopine

15 mg (0,079 millimole) de Thiotepa.

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1  
en utilisant le chloroforme comme solvant organique. On obtient un  
15 produit blanc jaunâtre.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 56,17 % ; H = 5,52 % ; N = 10,98 %

EXEMPLE 55

7 mg (0,006 millimole) de chélidimérine

20 15 mg (0,079 millimole) de Thiotepa.

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1  
en utilisant le chloroforme comme solvant organique.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 66,18 % , H = 4,54 % , H = 6,83 %.

25 EXEMPLE 56

On fait bouillir 200 mg (1,029 millimole) de caféine et  
45 mg (0,237 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant  
4 heures dans 7 ml de chloroforme. On décolore au charbon actif  
le mélange obtenu et on évapore le solvant. On lave à l'éther le  
30 résidu et on obtient 190 mg de thiophosphorotris(N-caféinéthylamide)  
sous forme d'un produit blanc. F.110-112°C; 215-216°C ; rapport  
caféine/thiophosphorotriéthylèneimide = 3 : 1.

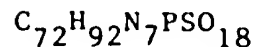
Analyse élémentaire :

Calculé pour  $C_{30}H_{42}N_{15}PSO_6$  : C = 46,68 % ; H = 5,48 % ; N = 27,22 %  
P = 4,01 % ; S = 4,15 %

Trouvé : C = 47,37 % ; H = 5,44 % ; N = 27,25 % ; P = 4,02 % ;  
S = 4,15 %.

#### EXEMPLE 57

On fait bouillir 100 mg (0,164 millimole) de réserpine et 90 mg (0,475 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 2 heures dans 5 ml de chloroforme. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on évapore le solvant. On lave à l'éther le résidu et on le recrystallise dans le benzène. F. 110-120°C. Rapport réserpine/thiophosphorotriéthylèneimide 2 : 1 ; F. 110-120°C.



Analyse élémentaire :

Calculé : C = 61,48 % ; H = 6,59 % ; N = 6,97 % ; P = 2,2 % ; S = 2,27 %

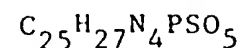
Trouvé : C = 59,89 % ; H = 6,62 % ; N = 6,82 % ; P = 2,21 % ; S = 2,26 %.

#### EXEMPLE 58

On fait bouillir 14 mg (0,041 millimole) de coptisine (F. 300°C) et 45 mg (0,237 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 2 heures dans 5 ml de benzène. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on évapore le solvant.

On lave le résidu à l'éther et on obtient 12 mg de thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-coptisinéthylamide, sous forme d'un produit brun, F. 44-45°C.

Rapport coptisine/thiophosphorotriéthylèneimide 1 : 1.



Analyse élémentaire :

Calculé : C = 57,02 % ; H = 5,16 % ; N = 10,64 % ; P = 5,88 % ;

S = 6,08 %.

Trouvé : C = 55,94 % ; H = 5,12 % ; N = 11,10 % ; P = 5,89 % ; S = 6,10 %.

#### EXEMPLE 59

On laisse reposer pendant 2 mois un mélange de 200 mg de chlorhydrate de chélidonine et 1 ml de  $POCl_3$  et on recrystallise le produit final dans l'éthanol. F. 115-120°C.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 29,75 % ; H = 4,41 % ; N = 1,69 %.

#### EXEMPLE 60

On laisse reposer pendant 2 mois un mélange de 100 mg de chlorhydrate de chélidonine et 1 ml de  $PSCl_3$ . F. 60-62°C.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 18,12 % ; H = 4,24 % ; N = 1,01 %.

On fait réagir des composés d'alcaloïdes qui peuvent éventuellement avoir eux-mêmes une activité carcinostatique, avec d'autres agents carcinostatiques ou d'autres substances organiques azotées et on transforme le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie.

On citera à titre d'exemples d'alcaloïdes : les alcaloïdes de la série de la bisbenzylisoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'aporphine-benzylisoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'iboga, les alcaloïdes de la série de l'indole-indoline, les alcaloïdes de la série de la trobolone, les alcaloïdes de la série de l'isoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'indole-isoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'indole, les alcaloïdes de la série de la quinoléine-indolizidine, les alcaloïdes de la série de la pyrroline, les alcaloïdes de la série de la pyrrolizidine, les alcaloïdes de la série de l'acridine, les alcaloïdes de la série de la phénantroindolizidine, les alcaloïdes de la série de l'imidazole, les alcaloïdes de la série de la quinolizidine, les alcaloïdes de la série de la quinazolone, les alcaloïdes de la série de la benzazépine, les alcaloïdes de la série des stéroïdes, les diaminoamides aliphatiques et d'autres alcaloïdes.

EXEMPLE 61

On dissout 20 mg de sulfate de vincalcoblastine (sulfate de vinblastine) et 45 mg de thiophosphoramide (Thiotepa) dans 7 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux; on filtre le mélange encore chaud et on laisse reposer jusqu'à ce que le chloroforme soit totalement évaporé. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther puis par le benzène et ensuite à nouveau par l'éther. On dissout le résidu dans 1 ml de chloroforme et on précipite des cristaux en ajoutant goutte à goutte de l'éther. On sépare les cristaux par filtration et on les lave soigneusement au benzène et à l'éther. On obtient 12 mg d'un produit final cristallin blanc.

Rendement : 18,48 % en poids. F. 245-250°C. Coloration et décomposition à 320-330°C;

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 55,11 % ; H = 6,51 % ; N = 8,76 % ; P = 2,74 %.

Calculé pour  $C_{52}H_{74}N_7O_{14}PS_2$  :

C = 55,8 % ; H = 6,66 % ; N = 8,76 % ; P = 2,76 %.

5 On fait réagir 1 mole de vincalécoblastine avec n mole de thiophosphoramide (n = 1,2,3,4). On recristallise dans le benzène, F. 155-156°C,

Analyse C = 58,36 % ; H = 6,62 % ; N = 7,37 %

EXEMPLE 62

10 On dissout 70 mg de curine et 45 mg de thiophosphoramide dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.

On décolore ensuite le mélange par le charbon actif, on filtre à chaud et on élimine le solvant. On lave soigneusement le  
15 résidu séché par l'éther pour éliminer le Thiotepa n'ayant pas réagi. Après décantation de l'éther, on dissout le résidu dans le benzène et on le recristallise.

On obtient 22 mg de thiophosphorotris-(N-curine)-éthylamide sous forme d'une substance cristallisée blanc jaunâtre.

20 Rendement : 19,13 % en poids.

F. 165-172°C.

Analyse élémentaire :

Soluble dans le benzène :

Trouvé : C = 68,96 % ; H = 34 % ; N = 6,27 % ; P = 1,79 % ; S = 1,63 %

25 Calculé pour  $C_{114}H_{126}N_9O_{18}PS$ :

C = 69,36 % ; H = 6,38 % ; N = 6,38 % ; P = 1,57 % ; S = 1,62 %

Soluble dans le chloroforme ; F. 220-231°C ; 265-270°C

Trouvé : C = 64,28 % ; H = 6,16 % ; N = 6,77 % ; P = 2,39 % ;

S = 2,41 % ; S = 2,42 % ; Cl = 1,30 %.

30 Soluble dans l'éther ; F. 255-262°C

Trouvé : C = 56,22 % ; H = 6,31 % ; N = 10,63 %.

Soluble dans le méthanol et l'alcool ; F. 256-260°C

Trouvé : C = 56,59 % ; H = 5,77 % ; N = 7,48 % ; P = 3,39 %

Insoluble ; F. 260-275°C

35 Trouvé : C = 57,27 % ; H = 5,83 % ; N = 7,74 %.

Soluble dans l'alcool :

Trouvé : C = 54,07 % ; H = 5,54 % ; N = 6,91 % ; P = 3,47 % ;  
S = 3,36 % ; S 3,35 % ; Cl = 1,73 %.

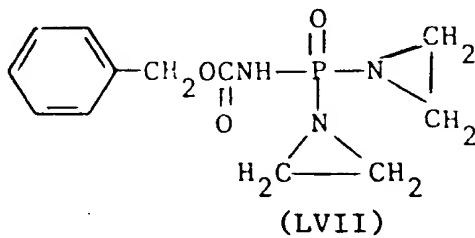
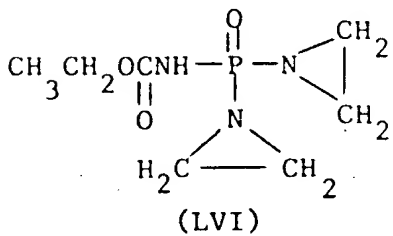
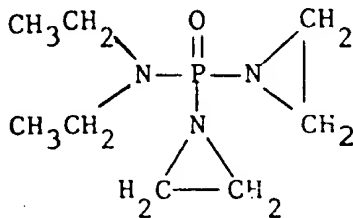
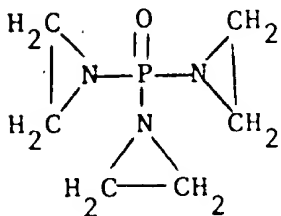
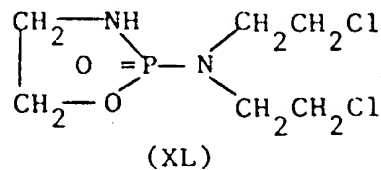
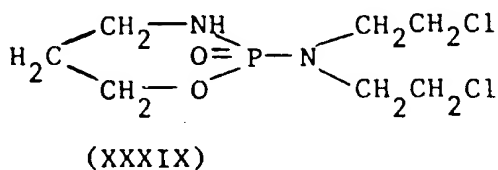
5 Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux  
modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois l'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.

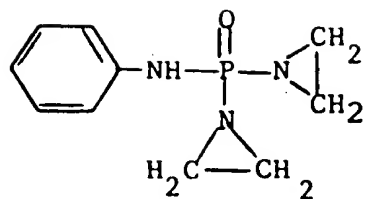
## REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation de nouveaux agents carcino-  
statiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui  
peut éventuellement avoir une activité carcinostatique, avec un  
autre agent carcinostatique, et on transforme éventuellement le  
produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie, exception faite  
des bases choisies parmi le thiophosphorotri(N-sanguinarinol)éthyl-  
amide, le thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-herbérinol-éthylamide  
ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylènthiophosphoramides des  
alcaloïdes du grand chélidoïne à système condensé d'isoquinoléine.

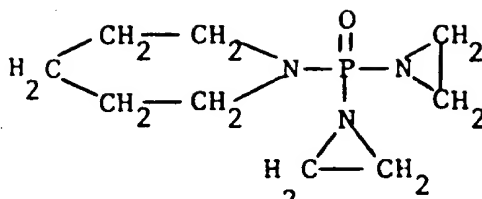
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'alcaloïde utilisé est choisi parmi la coptisine, la stylopine, la berbérine, la protopine, l'allo-kryptopine, la spartéine, la corysamine, la chélidimérine, l'oxysanguinarine, la sanguinarine, la dihydroxysanguinarine, la chélidonine, l'homo-chélidonine, la méthoxychélidonine, la chélérythrine, la chélilutine, la vinblastine, la colchicine, la colchicéine, et la désacétyl-N-méthyl-colchicine.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme autre agent carcinostatique l'un des composés suivants:

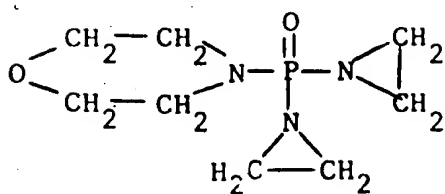




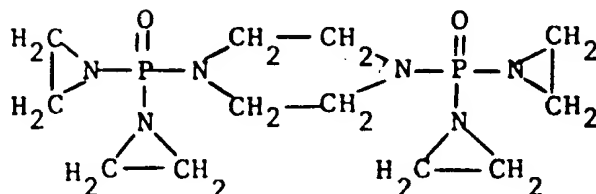
(LVIII)



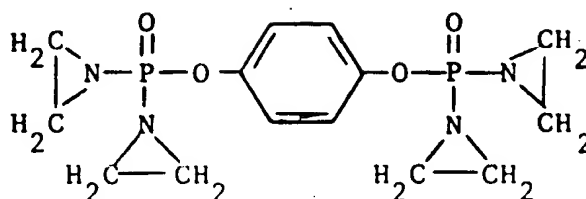
(LIX)



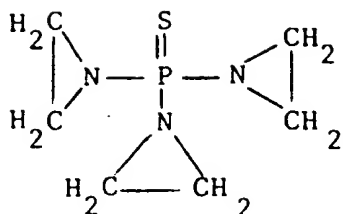
(LX)



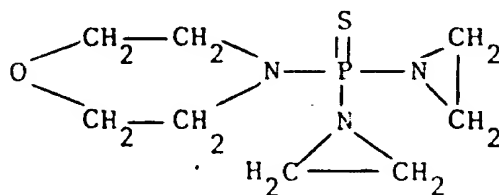
(LXI)



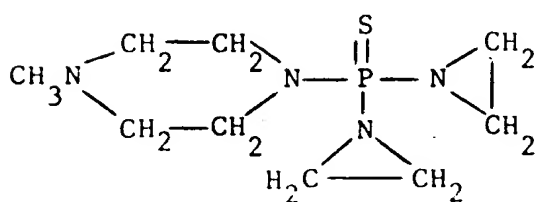
(LXII)



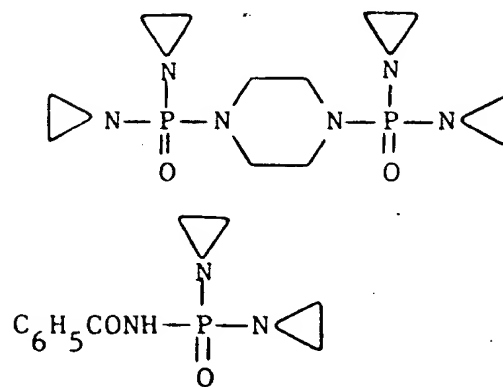
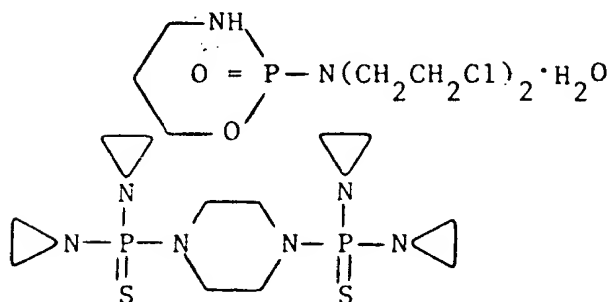
(LXIII)

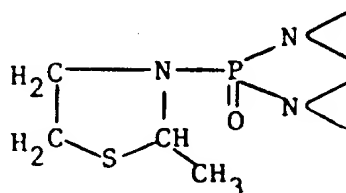
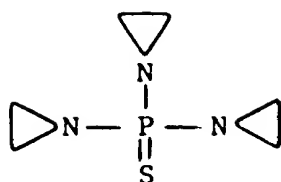


(LXIV)

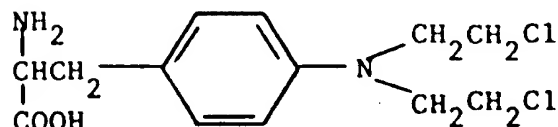
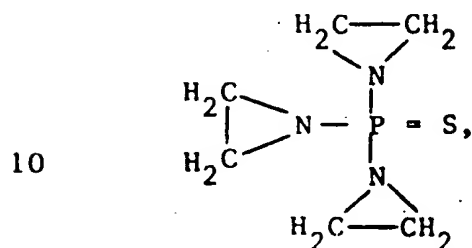


(LXV)

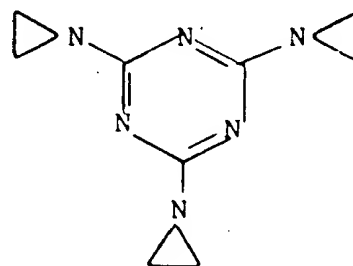
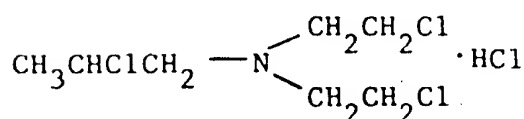
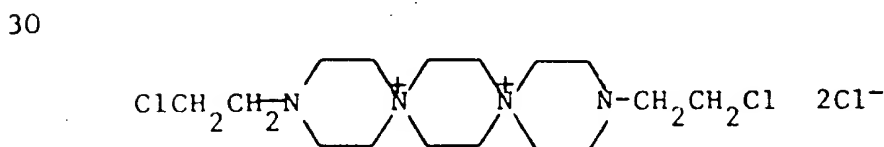
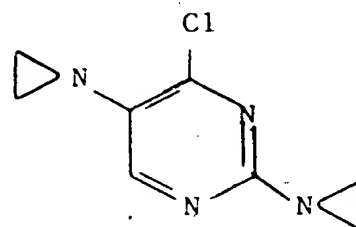
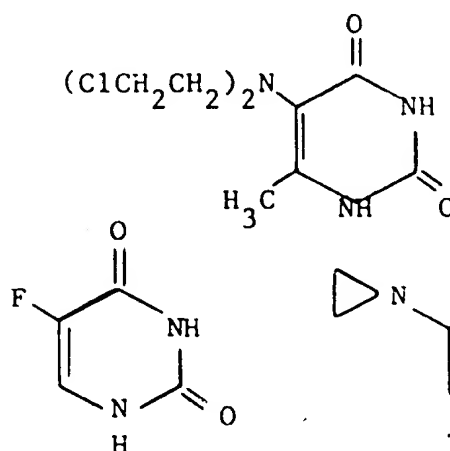
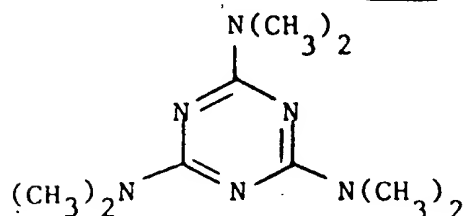
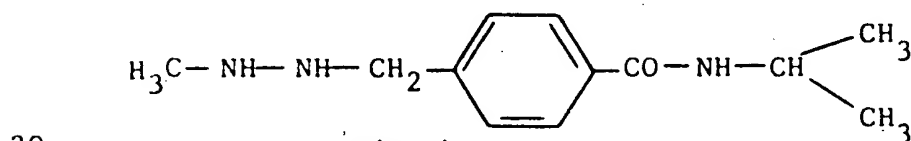




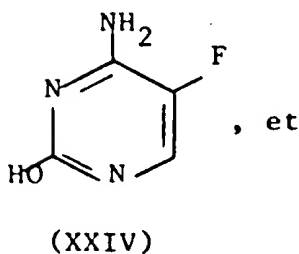
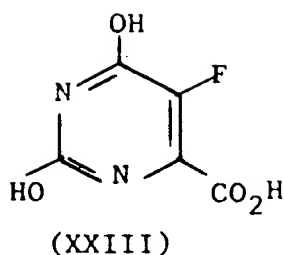
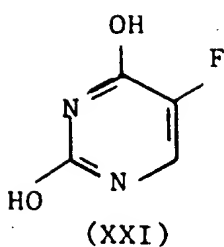
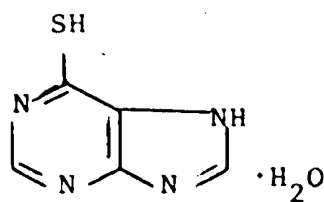
5 tris(β-chloroéthyl)amine, cyclophosphamides, triamcichon, chloram-  
bucil, busulfan,



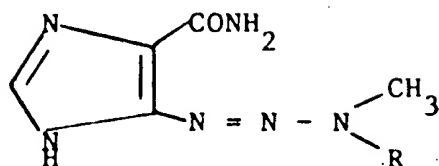
15 nitomine, mannitol-tris(β-chloroéthyl)amine, améthoptérine, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracile, cytosine-arabinoside, vincalcoblastine, vincristine, podophylline, actinomycine C, actinomycine D, mithramycine, mitomycine C, adriamycine, bléomycine, asparaginase, ibenzméthycine,





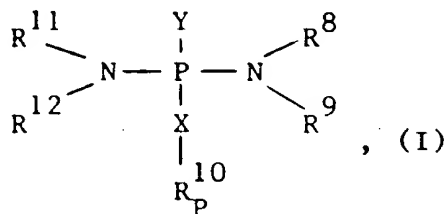
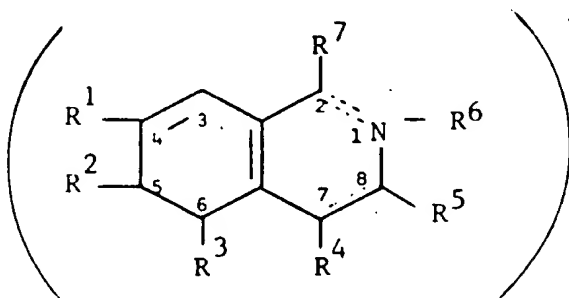


, et



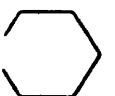
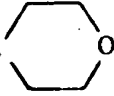
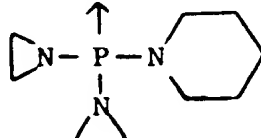
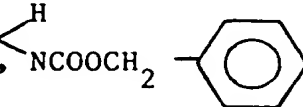
dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{CH}_3$ .



4. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de nouveaux dérivés phosphorés d'alcaloïdes répondant à la formule générale



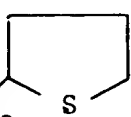
dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, ou bien  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  ou  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  pris ensemble peuvent également représenter un groupe méthylène-dioxy ;  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés forment un groupe benzo ou naphto éventuellement, totalement ou partiellement hydrogéné qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylènedioxy,  $\text{R}^7$  est un atome d'hydrogène ou d'oxygène ou bien un système cyclique identique lié par une chaîne  $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$ ,  $\text{R}^6$  est un groupe méthyle et les liaisons 1,2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles ; ou bien  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^7$  pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un système cyclique benzo ou naphto, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylènedioxy, la liaison C-N en position 1, 2 pouvant être absente et  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  représentent

l'hydrogène;  $R^8 + R^9$  et  $R^{11} + R^{12}$  représentent un reste  $-\text{CH}_2-$   
 $\text{CH}_2-$  et, lorsque  $Y = \text{S}$ ,  $X = \text{N}$  et  $p = 2$ ,  $R_2^3$  est un groupe  $-\text{CH}_2-$   
 $\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; lorsque  $Y = \text{S}$ ,  
 $X = \text{N}$ ,

5  $n = 2$ ,  $R_2^3$  représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , , ,  
, ou  $(-\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}(\text{H})\text{NCOOCH}_2$ , , ou

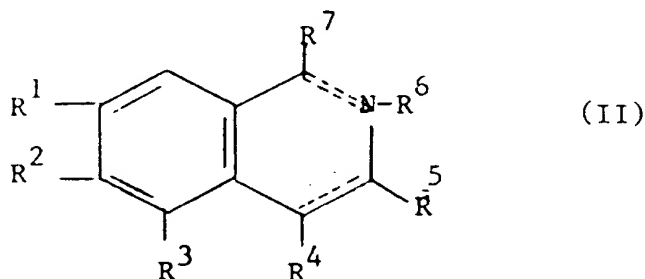
10  $\text{N}-$  ; lorsque  $Y = \text{S}$ ,  $X = \text{O}$ ,  $n = 1$ ,  $R^3$  est un groupe - $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{N}-\text{cyclopropyl})$ ;

lorsque  $Y = \text{O}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $n = 1$ ,  $R^3$  est un groupe  $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ ; lorsque

15  $Y = \text{O}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $n = 2$ ,  $R_2^3$  est un groupe ; et lorsque  $Y = \text{O}$ ,

$X = \text{O}$ ,  $n = 1$ ,  $R^8$  et  $R^9$  représentent chacun un reste  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ ,  $R^{11}$   
est un atome d'hydrogène et  $R^{10} + R^{12}$  représentent un groupe  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; lorsque  $Y = \text{S}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $p = 1$ ,  $R^3 = -\text{CH}_2-$

20  $-\text{CH}_2-$ , à l'exception des bases du thiophosphorotris(N-sanguinarinol)-  
éthylamide, du thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide  
ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylèthiophosphoramides, des al-  
caloïdes à système condensé isoquinoléine du grand chélidcine, ainsi  
que leurs sels d'acides utilisables en pharmacie, ledit procédé étant  
25 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale



30 dans laquelle les substituants  $R^1$  à  $R^7$  sont tels que définis ci-dessus,  
ou un de ses sels, avec un composé de formule générale